

Année 1970

N 9

T H È S E
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

Nicole DUMAS - PERRIER

née le 30 Octobre 1943 à Aurillac (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 9 DEC. 1970

LES ANTHOCYANOSIDES

DANS LA

VISION NOCTURNE

Président : M. OFFRET, Professeur

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

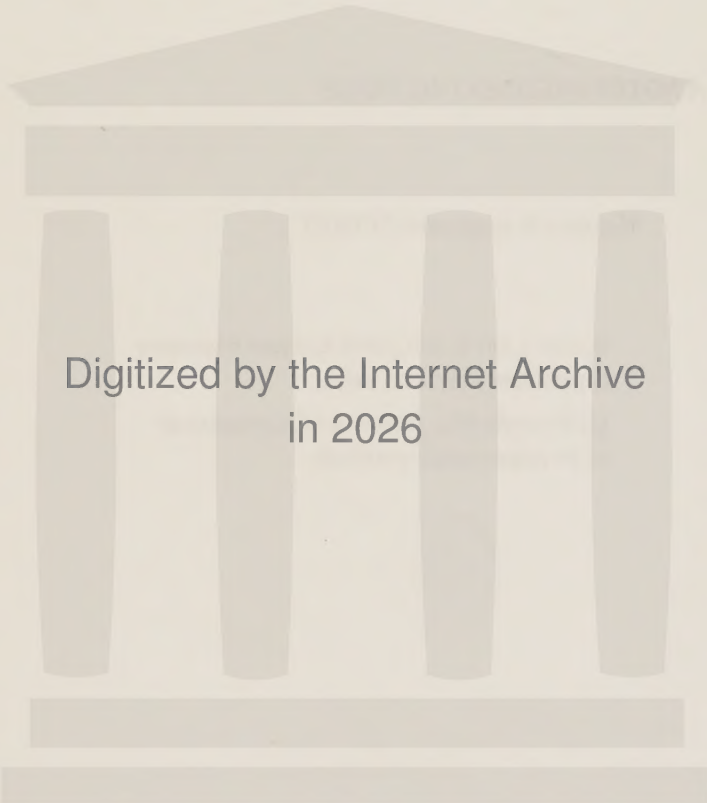
63 - AUBIERE (1970)

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur OFFRET

*Il nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre respectueuse gratitude.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE JURY DE THESE

*Nous le remercions de l'honneur qu'ils nous
a fait en acceptant de juger ce travail.*

A Monsieur le Professeur ROUHER

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé en son service et l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Professeur ALFIERI

Nous le remercions d'avoir bien voulu guider la réalisation de ce travail. Sa compétence et ses profondes connaissances dans le domaine de l'électrophysiologie nous ont été d'un grand secours.

A Monsieur le Professeur SOLE

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et de l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans sa réalisation.

A Monsieur le Professeur COUINAUD

Par l'ampleur de ses connaissances et l'étendue de ses qualités humaines il a su nous prodiguer de judicieux conseils. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

A Messieurs Jean et René CHIBRET

En témoignage de notre reconnaissance.

P L A N

INTRODUCTION

I - GENERALITES SUR LES ANTHOCYANES

II - MISE EN EVIDENCE DE L'ACTION DES ANTHOCYANOSIDES SUR LA VISION NOCTURNE

A - Méthodes subjectives

- 1 - Adaptométrie
- 2 - Mesure du seuil absolu

B - Méthodes objectives : électrophysiologie

1 - Principe

- a) ERG statique
- b) ERG dynamique
- c) Adaptoélectrorétinographie.

2 - Technique expérimentale

3 - Résultats obtenus

- a) Tracés
- b) Exploitation des tracés.

4 - Conclusions et comparaison avec les travaux précédents:

III- MECANISME DE L'ACTION DES ANTHOCYANOSIDES

A - Point α

B - Seuil lumineux absolu

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

La fréquence de plus en plus grande des activités nocturnes humaines a conduit les chercheurs à étudier divers produits pharmacologiques destinés à améliorer la vision nocturne.

La fonction scotopique est essentiellement sous la dépendance d'une substance chimique : le pourpre rétinien ou rhodopsine. Si la régénération physiologique de la rhodopsine, étudiée en particulier par WALD, est à l'heure actuelle bien élucidée, sa synthèse expérimentale in vivo ou in vitro présente encore de nombreuses inconnues.

Parmi les nombreuses médications expérimentées nous allons faire le point quant à l'action des anthocyanosides extraits du *Vaccinium Myrtillus* sur la vision nocturne. Après l'étude des tests subjectifs puis objectifs nous exposerons les mécanismes proposés.

I - GENERALITES SUR LES ANTHOCYANES

Les anthocyanes sont des pigments végétaux retrouvés dans la plupart des fleurs et des fruits qui leur doivent leur coloration bleue, rouge ou parfois brune.

Les anthocyanes existent soit sous forme libre, soit à l'état d'hétérosides ; les principaux travaux sur leur structure sont dûs à WILLTATTER, ROBINSON et KARRER. C'est à eux que revient le mérite d'avoir montré que les anthocyanes existent à l'état naturel sous forme d'anthocyanosides c'est-à-dire d'hétérosides.

Extraction :

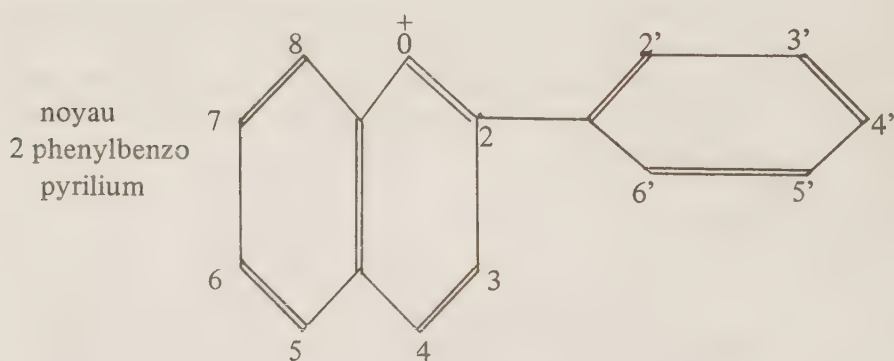
Leur isolement a pu être fait à partir des fleurs mais principalement à partir des fruits. Les premières méthodes d'extraction sont des méthodes de laboratoire qui ne permettent d'obtenir que d'infimes quantités de principe actif. Quant aux procédés de synthèse, ils ont les mêmes inconvénients.

Les anthocyanosides sous le nom de C 116 D * sont extraits de la myrtille (*Vaccinium Myrtillus*). Ce végétal a la propriété de contenir plusieurs anthocyanosides qui sont des hétérosides de cyanidine, de delphinidine, de pétunidine et de malnidine.

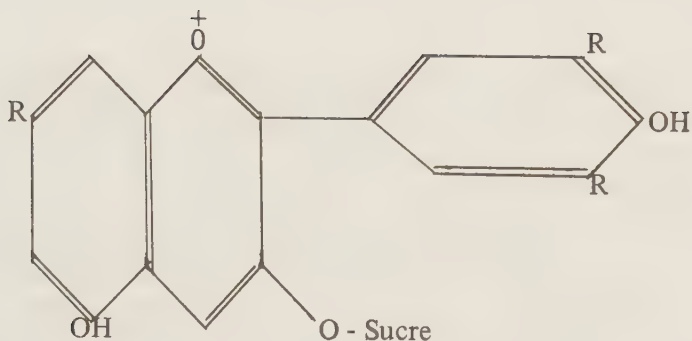
Structure chimique.

L'hydrolyse enzymatique des anthocyanosides libère une ou plusieurs molécules de sucre et un aglycone : l'anthocyanidol.

Ils présentent une grande analogie de structure avec les flavones mais s'en différencient par la présence du noyau 2 phenylbenzopyrilium. Ce noyau porte des groupements O H et OCH₃. La charge positive du cycle pyronique est neutralisée par un halogène.



* C 116 D commercialisé sous le nom de Difrarel par les Laboratoires CHIBRET.



Anthocyanoside

Les sucres sont habituellement fixés en position 3 ou 5 reliés à un O H.

Propriétés physico-chimiques.

Les anthocyanes libres sont très peu solubles dans l'eau à l'inverse des anthocyanosides qui sont hydrosolubles et qui en solution aqueuse s'altèrent, se décolorent et subissent des modifications structurales. Leur coloration varie en fonction du pH : rouge brique en milieu acide, ils deviennent bleu en milieu alcalin. Ils sont très stables, leur hydrolyse s'obtient en chauffant à ébullition leur solution aqueuse contenant 20% d'acide chlorhydrique .

Enfin les anthocyanosides peuvent être mis en évidence : par diverses réactions colorées, par leur solubilité dans divers solvants et surtout par chromatographie.

Propriétés pharmacologiques.

La formule chimique des anthocyanosides présente une grande analogie avec celle des flavones ; cette analogie a permis de les intégrer dans le groupe des protecteurs

vasculaires mis en évidence en 1936 par SZENT-GYORGYI sous le nom de « facteur vitaminique P ». Le rôle des anthocyanosides sur la fragilité capillaire et sur la perméabilité capillaire a fait l'objet de la thèse de DEMURE (20) qui a insisté sur leur intensité et leur durée d'action plus grande que celle des rutosides hydrosolubles ou des flavonoïdes d'aurantiacées. L'expérimentation animale sur le renforcement de la paroi des capillaires sanguins après ingestion d'anthocyanosides a été pratiquée chez le lapin grâce au test au bleu trypan (11).

Tolérance - toxicité :

L'extraction des anthocyanosides à partir d'un végétal comestible et dépourvu de toute toxicité par voie orale, laisse déjà présumer de leur innocuité que les études toxicologiques (toxicité immédiate, toxicité chronique) ont démontrée ; de plus aucun effet tératogène n'a été décelé (11).

II - MISE EN EVIDENCE DE L'ACTION DES ANTHOCYANOSIDES SUR LA VISION NOCTURNE.

Les effets des anthocyanosides sur la fonction visuelle ont été découverts il y a une trentaine d'années à partir d'une constatation faite durant la dernière guerre mondiale : les pilotes anglais remarquent avoir une meilleure vision nocturne après avoir mangé des myrtilles. Ceci motive alors l'intérêt des chercheurs qui tentent de trouver la cause de ce phénomène.

La mise en évidence de l'action des anthocyanosides peut se faire par deux sortes de méthodes :

- des méthodes subjectives mettant en jeu la coopération du sujet, donc excluant pratiquement l'expérimentation animale.
- des méthodes objectives faisant appel à l'électrophysiologie pratiquée aussi bien sur l'animal que sur l'homme, ne réclamant aucune coopération du sujet en expérience.

A - METHODES SUBJECTIVES.

Parmi les méthodes subjectives d'étude de la vision nocturne deux catégories peuvent être différenciées :

- les méthodes basées sur l'adaptométrie
- les méthodes basées sur la mesure du seuil lumineux absolu.

Les premières expérimentations datent de 1964 : JAYLE et AUBERT (25) étudient l'action des anthocyanosides sur le comportement de la vision scotopique et mésopique de sujets normaux en utilisant divers tests :

- *Trois tests sensoriels :*

1°) Le relevé de la courbe d'adaptation globale à l'obscurité avec l'adaptopérimètre de JAYLE et BLET.

2°) L'exploration de la sensibilité maculaire avec l'acuicampimètre de JAYLE et MOSSE.

3°) L'étude des limites périphériques du champ visuel avec l'acuicampimètre de JAYLE et MOSSE en luminance mésopique haute.

- *Un quatrième test* qu'ils appellent « *psycho-sensoriel* ». Ce test met en jeu non seulement la valeur rétinienne du sujet mais aussi sa faculté interprétative.

Leurs résultats précisés par des méthodes statistiques montrent une amélioration notable pour tous ces tests dans les premières heures qui suivent l'administration d'anthocyanosides.

La même année VOLPI et BERTONI (44) étudient l'influence des anthocyanosides sur la sensibilité lumineuse

de la rétine chez le sujet normal grâce à l'adaptomètre enregistreur de GOLDMANN-WEEKERS. Ces auteurs constatent une amélioration de la sensibilité lumineuse de la rétine : la courbe d'adaptation intégrale et celle de l'acuité visuelle sont modifiées.

Toujours en 1964, ROUHER et SOLÉ (37) expérimentent les anthocyanosides sur des sujets normaux et sur des sujets pathologiques. Les effets sont plus nets chez les sujets porteurs de troubles pathologiques : chez 75 % d'entre eux ces auteurs notent une amélioration de la vision nocturne et du champ visuel ainsi qu'une nette diminution du temps d'éblouissement dans la conduite nocturne. Les résultats bien que positifs sont moins nets chez les sujets normaux (33) (47).

L'année suivante FIORINI-BIANCACCINI-GRAZIANO étudient le champ visuel fait à l'appareil de GOLDMANN et la courbe d'adaptation à l'obscurité de sujets normaux porteurs d'affections diverses en particulier rétinite pigmentaire. L'administration d'anthocyanosides entraîne une amélioration de la courbe adaptométrique ainsi qu'un élargissement du champ visuel.

Poursuivant leurs expériences JAYLE et Coll. (26) procèdent en 1965 à une série de recherches sur :

- le seuil lumineux brut global de la rétine
- le seuil lumineux brut de divers points (check-up périmétrique (27)
- la fréquence critique de fusion globale de la rétine.

Les conclusions de leurs travaux mettent en évidence des modifications faibles mais statistiquement significatives par rapport aux résultats obtenus dans des conditions identiques sur des sujets traités par un placebo, témoignant donc d'une action certaine et efficace sur la vision nocturne du sujet normal.

SCIALDONE (39) en 1966 veut à son tour tester des sujets normaux au Nyctomètre de Comberg avant et après traitement par les anthocyanosides. Cet appareil permet en effet d'étudier l'adaptation rétinienne dans des conditions ressemblant le plus à la normale. Ses résultats confirment les précédents montrant une amélioration de l'adaptation après anthocyanosides.

Néanmoins, un auteur Suisse SINZIG (40) conteste les résultats obtenus jusqu'alors. Il explore les seuils lumineux en considérant comme seuil l'apparition ou la disparition d'une stimulation, avant et après anthocyanosides. Ses expérimentations, destinées à exprimer la valeur « pratique » d'un produit dont le but est d'améliorer l'adaptation à l'obscurité de sujets normaux, sont négatives.

Il semble que la négativité de ces résultats soit due : d'une part aux doses utilisées plus faibles que dans les expérimentations précédentes, d'autre part à l'expression des résultats en unités logarithmiques picostilbs qui ne peuvent mettre en évidence que de grandes variations de seuil. Enfin, au fait qu'en adaptométrie clinique le seuil final d'adaptation ne correspond pas au seuil absolu.

Quand aux expérimentations portant sur le seuil visuel absolu, il faut citer avant tout les travaux de GLORIA

et PERLIA (21) en 1966. Le seuil visuel absolu y est déterminé par une méthode psycho-physique. Les courbes exprimant la probabilité de la perception en fonction de l'intensité de la perception montrent un déplacement vers les valeurs basses de la stimulation après absorption d'anthocyanosides.

D'après ces auteurs, les anthocyanosides agissent directement sur le seuil absolu obtenu en conditions rigoureusement expérimentales.

En 1966 et 1967 des études sont entreprises par BELLEOUD, BOYER et LELUAN (13) (14) pour tester la vision nocturne du personnel navigant de l'armée de l'air et des contrôleurs d'approche d'aérodrome après anthocyanosides.

Plusieurs effets sont observés :

- un abaissement du seuil de vision nocturne d'autant plus important que le seuil initial est médiocre.
- une atténuation de l'éblouissement et de la fatigue visuelle
- une amélioration de l'adaptation à la vision nocturne.

Ces deux derniers résultats étant déterminés par des méthodes purement subjectives.

Enfin, les travaux de BUFFLER (17) (17') mettent en évidence un abaissement important du seuil visuel absolu mesuré au scotopomètre de BEYNE six heures après ingestion d'anthocyanosides.

B - METHODES OBJECTIVES.

Nous allons dès lors aborder l'étude des méthodes ne sollicitant aucune appréciation subjective de l'activité rétinienne. Ces méthodes qui font appel à l'électrophysiologie ouvrent la voie à l'expérimentation animale.

1 - THEORIE.

Avant d'envisager les différentes techniques utilisées, nous rappellerons quelques notions essentielles d'électrophysiologie :

- Bien que de nombreux stimuli (électriques, mécaniques ...) soient susceptibles d'exciter la rétine et d'induire une réponse spécifique, le stimulus normal est un flux lumineux ;
- Par l'intermédiaire de réactions photochimiques, cette énergie rayonnante est transformée en énergie électrique au niveau des voies optiques. C'est cette énergie qui est enregistrée au niveau des fibres nerveuses sous forme de potentiels d'action (c'est à dire variation du potentiel de repos, car toute cellule au repos possède une polarisation superficielle appelée aussi potentiel de membrane).

En clinique, l'enregistrement de l'électrorétinogramme réalise la sommation spatiale de toutes les réponses rétinienne individuelles à un stimulus lumineux : ainsi l'électrorétinogramme est une réponse de « masse » ; de plus, on le qualifiera de « statique » si l'on néglige le niveau exact et l'évolution de l'état d'adaptation rétinienne. Quant à son origine, les avis furent longtemps partagés. GRANIT (22), en 1955 cerne le problème en montrant que seuls les récepteurs

et les cellules bipolaires peuvent jouer un rôle dans les courants enregistrés. Les diverses expérimentations, par section physiologique post-traumatique ou expérimentale, confirment l'absence de participation de la cellule multipolaire (deutoneurone) au phénomène électrique.

Ce point étant acquis, diverses théories s'élaborent, les unes reconnaissant le rôle isolé des photorécepteurs (OTTON-SVAETICHIN, 1952) (36), (STEINERT), d'autres soutenues en particulier par BRINDLEY (16) font jouer un rôle aux cellules bipolaires exclusivement. En 1965 ALFIERI et SOLE (6) (41) apportent des arguments en faveur d'une origine de l'électrorétinogramme à la fois au niveau des photorécepteurs et des cellules bipolaires :

- au niveau des photorécepteurs en mettant en évidence le passage de l'allure photopique à l'allure scotopique de la courbe lors de l'adaptation à l'obscurité : rôle du pigment des photorécepteurs.

- au niveau des cellules bipolaires en montrant le parallélisme de la disparition de l'électrorétinogramme et de l'électroencéphalogramme chez le lapin : analogie de structure histologique.

En pratique l'examen se fait en ambiance mésopique basse. Les électrodes de recueil sont placées d'une part sur la cornée (par l'intermédiaire d'un verre de contact) et d'autre part sur la région temporale. Les photostimuli utilisés sont de très courte durée de l'ordre de la dizaine de millisecondes. L'enregistrement peut se faire à l'aide de différents appareils dont les caractéristiques techniques sont à l'origine de nombreuses controverses quant aux tracés obtenus.

La courbe obtenue par électrorétinographie statique, sur une rétine adaptée à la lumière comprend divers accidents :

- une onde négative d'amplitude $50 \mu V$ environ et de latence 20 ms : l'onde a

- une onde positive d'amplitude $250 \mu V$ environ et de temps d'apparition de 35 à 45 ms, son temps de culmination étant à 40 ms et sa durée réelle de 170 ms : l'onde b

Sur la partie ascendante de l'onde b on note l'existence d'accidents : les ondes e dont la signification physiologique a été établie par ALFIERI et SOLÉ en 1965 (5).

- une onde négative de durée et d'amplitude variables : onde b - de MONNIER dont le mécanisme extracellulaire a été explicité par ALFIERI et SOLÉ en 1964 et 1965 (3 - 4).

- YOKAHAMA (48) considère que si l'onde a est bien en rapport avec l'activité des cônes et des bâtonnets l'onde b provient de l'activité de structures situées au niveau de la couche des cellules bipolaires.

- NOELL et DANIS (35) ainsi que JAYLE et Coll. défendent alors la théorie opposée : l'onde responsable de la transmission de l'influx nerveux au niveau du nerf optique n'est pas l'onde b mais l'onde a.

Par la suite MOTOKAWA, AUERBACH et BURIAN (12) mettent en évidence un dédoublement des ondes a et b en rapport avec les conditions d'adaptation de la rétine. Ils décrivent les ondes a₁ et b₁ correspondant à la vision diurne, les ondes a₂ et b₂ correspondant à la vision nocturne. ALFIERI et SOLÉ en 1965 rattachent a₂ à la vision photopique (7)

L'exploration électrorétinographique ne traduisant qu'un aspect statique de la réponse électrique rétinienne à un stimulus lumineux, JAYLE, BOYER et CAMO (24) s'appuyant sur les données selon lesquelles l'E.R.G. représente la superposition de deux E.R.G. simultanés (1 photopique et 1 mésopique ayant des temps de latence différents) jettent les bases de l'E.R.G. dynamique. Ils pratiquent deux séries d'expériences :

- 1) une exploration en fonction du récepteur c'est-à-dire aux divers stades de l'adaptation rétinienne à l'obscurité.
- 2) une exploration en fonction du stimulus en particulier de sa fréquence, sa longueur d'onde, sa brillance énergétique.

L'électrorétinographie dynamique revient donc à étudier avec quelle rapidité s'effectue la remontée de l'onde b_2 au cours de l'adaptation à l'obscurité, cette onde b_2 ayant disparu par éblouissement préalable.

Afin de « minimiser les fluctuations aléatoires » de b_2 ALFIERI et SOLÉ (2) étudient le rapport $\frac{b_2}{b_1}$ ce qui revient à exprimer b_2 en fonction de b_1 considéré comme unité naturelle de potentiel. Cette méthode réalise en pratique une étude du système scotopique par rapport au système photopique.

La représentation graphique du rapport $\frac{b_2}{b_1}$ en fonction du temps d'adaptation à l'obscurité constitue ce qu'ils ont appelé un adaptoélectrorétinogramme.

Quel est l'intérêt de cette technique ? Ces auteurs montrent qu'il y a deux choses à considérer :

- d'abord l'allure de la courbe obtenue « c'est une fonction monotone croissante du temps avec tendance vers une asymptote horizontale correspondant à une régénération totale du pourpre rétinien ».

- mais surtout l'existence d'un point remarquable sur la courbe qui est le point « α » pour lequel le rapport $\frac{b_2}{b_1}$ est égal à 1. Ce point α électroretinographique est d'autant plus précoce que l'adaptation à l'obscurité est plus rapide.

L'éventuel déplacement du point α sous l'action de produits pharmacologiques réalise donc une méthode susceptible d'étudier l'efficacité de ces médications sur la régénération du pourpre rétinien.

2 - TECHNIQUE ET EXPERIMENTATION PRATIQUES CHEZ L'ANIMAL.

Nous avons donc étudié chez le lapin l'influence d'un produit pharmacologique à base d'anthocyanosides sur l'adaptoélectrorétinogramme et par voie de conséquence sur le point α .

La technique expérimentale est celle utilisée par ALFIERI et SOLÉ en 1964 (1).

Ces examens sont effectués sur une série de 7 lapins de race Fauve de Bourgogne pesant de 2,85 kg à 3,75 kg, anesthésiés par injection intra-veineuse de Nembutal à la dose de 1 cm³ kg.

Un examen témoin est pratiqué chez chacun de ces animaux avant l'injection du produit.

Le protocole expérimental comprend :

- une préadaptation de 30 minutes à l'obscurité
- un éblouissement de 3 000 lux durant 10 minutes.
Cet éblouissement optimal a été choisi afin d'obtenir un adaptoélectrorétinogramme régulier car la durée d'éblouissement influe de façon caractéristique sur la position du point α (9).
- une adaptation à l'obscurité de 40 minutes pendant lesquelles est enregistré toutes les minutes l'électrorétinogramme obtenu par un éclair blanc intense.

La distance oeil - lampe est maintenue constante, égale à 10 cm, grâce à la contention de l'animal par un dispositif approprié.

L'appareillage électrorétinographique comprend :

- *Les électrodes :*

- a) l'électrode indifférente est plantée sur la partie frontale médiane.
- b) les électrodes oculaires sont incluses dans des verres de contact spéciaux obtenus par moulage sur un globe de lapin énucléé et présentant un bourrelet en périphérie destiné à servir de blépharostat.

- *L'appareil de recueil :* mingographe formé d'un préamplificateur (bande passante 70 hertz , constante de temps 0,3 seconde), et d'un amplificateur (étalonnage 2,5 cm pour 200 μ V).

La deuxième série d'examens est effectuée exactement selon le même protocole expérimental sur les 7 animaux mais dans ce cas une injection intraveineuse de 1 cm³/kg de la

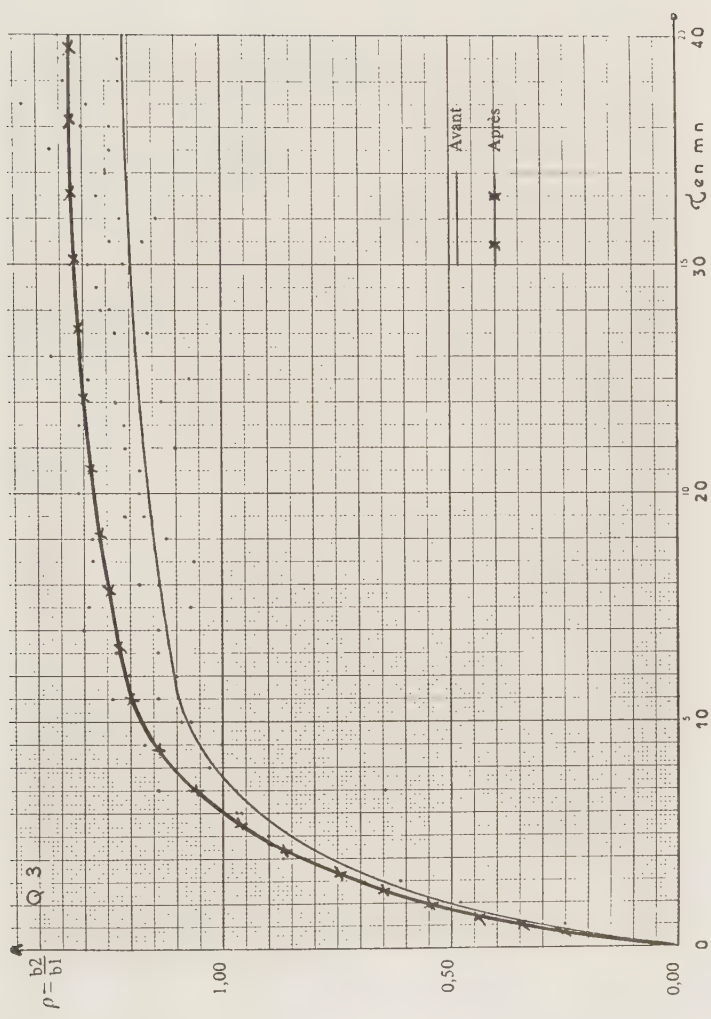
solution d'anthocyanoside à 160 g/litre est pratiquée au temps zéro, c'est-à-dire au début de la préadaptation à l'obscurité.

Sur chaque tracé électrorétinographique obtenu sont mesurées les amplitudes des ondes b_2 et b_1 à partir de la ligne isoélectrique et le rapport $\frac{b_2}{b_1}$ établi. Ce rapport est ensuite traduit en fonction du temps.

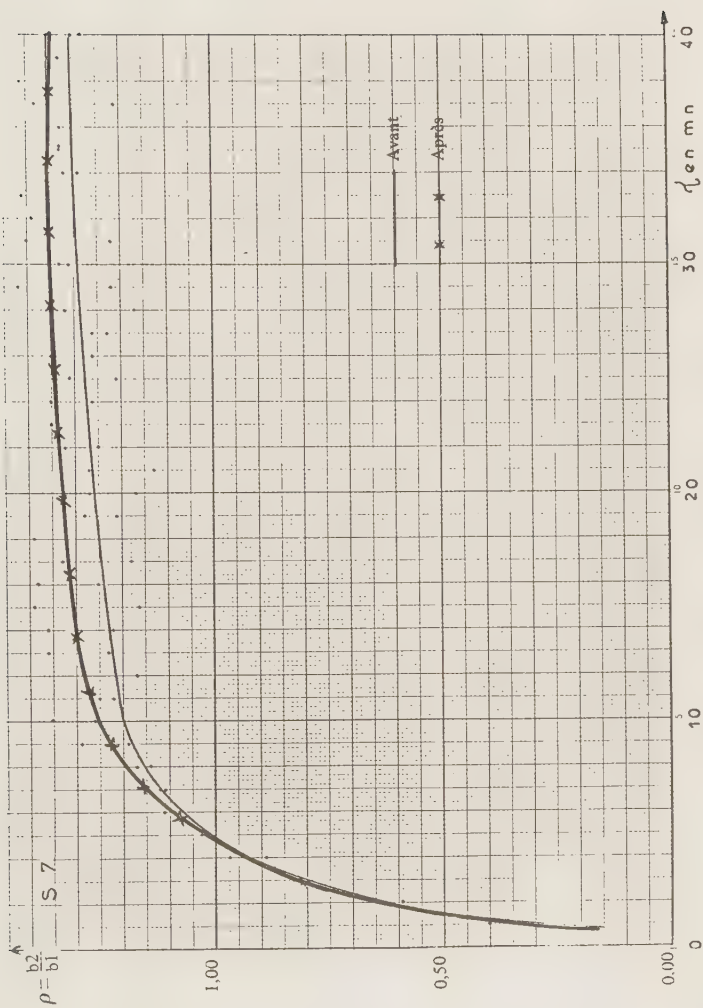
3) *RESULTATS.*

a) Tracés obtenus.

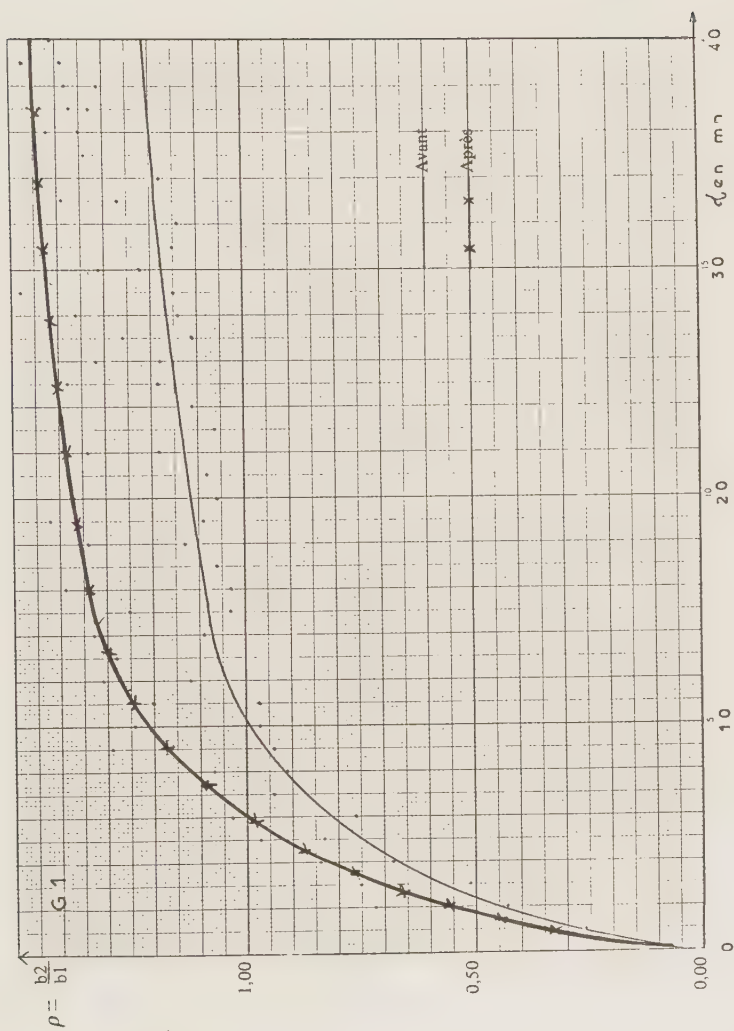
t en mn	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	14,0	1,5	0,11	13,5	2,0	0,15
1	16,0	4,0	0,25	15,0	4,5	0,30
2	15,5	7,5	0,48	16,5	9,0	0,55
3	15,5	9,5	0,61	13,5	9,5	0,70
4	14,0	11,5	0,82	15,5	13,5	0,87
5				15,5	14,0	0,90
6	14,5	14,0	0,97	13,0	12,5	0,96
7	14,5	14,0	0,97	14,0	16,0	1,14
8	15,0	15,5	1,03	13,5	15,0	1,11
9	15,0	15,0	1,00	15,0	17,5	1,17
10	13,0	15,5	1,19	15,0	16,0	1,07
11	14,5	16,5	1,14	14,5	18,0	1,24
12	14,5	16,0	1,10	15,0	18,0	1,20
13	14,5	16,5	1,14	15,5	19,0	1,23
14	14,0	16,0	1,14	15,0	19,5	1,30
15	14,5	15,5	1,07	15,5	20,0	1,29
16	14,0	16,0	1,14	16,5	19,5	1,18
17	15,5	16,5	1,06	14,5	18,5	1,28
18	14,5	17,0	1,17	14,5	18,5	1,28
19	14,5	17,0	1,17	17,0	20,5	1,21
20	14,0	16,5	1,18	14,5	19,0	1,31
21	14,0	16,5	1,18			
22	15,0	16,5	1,10	17,0	20,5	1,21
23	14,5	17,5	1,21	14,5	19,0	1,31
24	15,5	17,5	1,13	15,5	19,0	1,23
25	13,5	14,5	1,07	15,5	20,0	1,29
26				15,0	20,5	1,37
27	15,5	18,0	1,16	15,0	18,5	1,23
28	14,5	18,0	1,24	15,5	19,5	1,26
29				15,0	19,0	1,27
30	14,0	18,0	1,29	16,5	20,0	1,21
31	15,0	17,5	1,17	17,0	21,0	1,24
32	14,5	16,5	1,14	16,0	19,5	1,22
33	15,0	19,0	1,27			
34	14,0	17,5	1,25	16,0	20,0	1,25
35	14,5	18,0	1,24	15,0	20,5	1,37
36	14,5	18,0	1,24	15,0	19,5	1,30
37	14,0	18,0	1,29	15,0	21,5	1,43
38	13,5	16,5	1,22	14,5	19,5	1,34
39	16,0	19,5	1,22	15,0	20,0	1,33
40	14,5	17,5	1,21	13,5	20,0	1,48



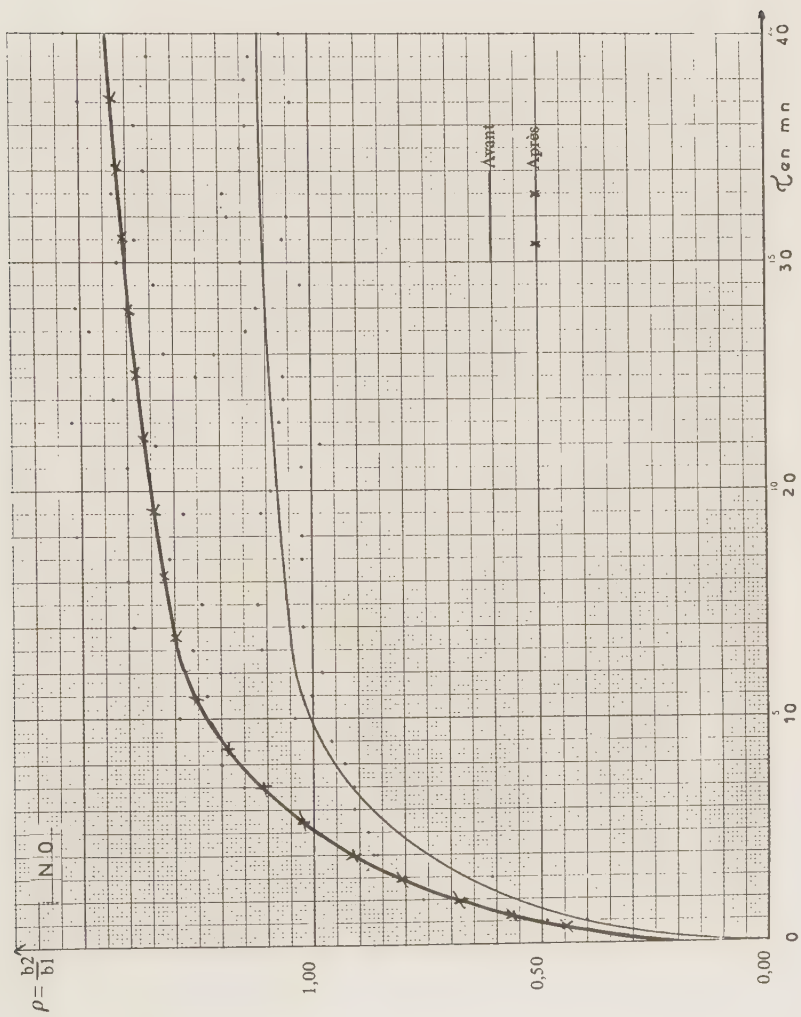
t en ua	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	19,5	6,0	0,31	22,5	6,0	0,27
1	22,0	7,0	0,32	22,5	9,0	0,40
2	20,5	13,0	0,63	20,5	12,0	0,59
3	20,0	16,5	0,83	19,0	15,5	0,82
4	18,0	16,0	0,89	18,0	17,5	0,97
5	18,5	19,0	1,03	17,0	17,5	1,03
6	17,5	19,0	1,09	17,5	19,5	1,11
7	17,0	19,0	1,12	17,5	19,5	1,11
8	17,5	20,0	1,14	17,5	20,5	1,17
9	18,0	21,5	1,19	17,0	22,0	1,29
10	17,5	22,0	1,26	17,0	23,0	1,35
11	18,0	22,0	1,22	16,0	20,0	1,25
12	18,0	21,0	1,17			
13	17,5	21,5	1,23	16,5	22,5	1,36
14	18,0	22,0	1,22	16,5	22,5	1,36
15	16,0	18,5	1,16	16,5	23,0	1,39
16	18,0	22,5	1,25	16,0	22,0	1,38
17	20,0	23,5	1,18	16,5	22,0	1,33
18	15,5	20,5	1,32	15,5	21,5	1,39
19	17,0	20,5	1,21	18,0	23,0	1,28
20	18,0	21,0	1,17	16,5	21,0	1,27
21	19,0	21,5	1,13	18,5	23,5	1,27
22	18,5	24,5	1,32	18,0	22,5	1,25
23				17,0	23,0	1,35
24	18,5	25,0	1,35	17,5	22,0	1,26
25	19,5	23,5	1,21	17,5	23,0	1,31
26	17,5	22,0	1,26	17,0	23,0	1,35
27	17,5	21,5	1,23	17,5	22,0	1,26
28	17,5	20,5	1,17	17,0	22,5	1,32
29	18,0	22,0	1,22	16,5	23,5	1,42
30	18,0	23,5	1,31	18,0	24,0	1,33
31	18,5	22,5	1,22	17,5	24,5	1,40
32				15,5	21,5	1,39
33	18,5	26,0	1,41	18,5	24,5	1,32
34	19,0	24,5	1,29	18,0	24,0	1,33
35	18,0	24,0	1,33	18,0	24,0	1,33
36	17,0	23,0	1,35	17,0	23,5	1,38
37	19,0	23,0	1,21	17,0	24,0	1,41
38	18,5	25,0	1,35	17,0	23,0	1,35
39	19,5	26,0	1,33	20,0	26,0	1,30
40	20,0	25,5	1,28	18,0	25,0	1,39



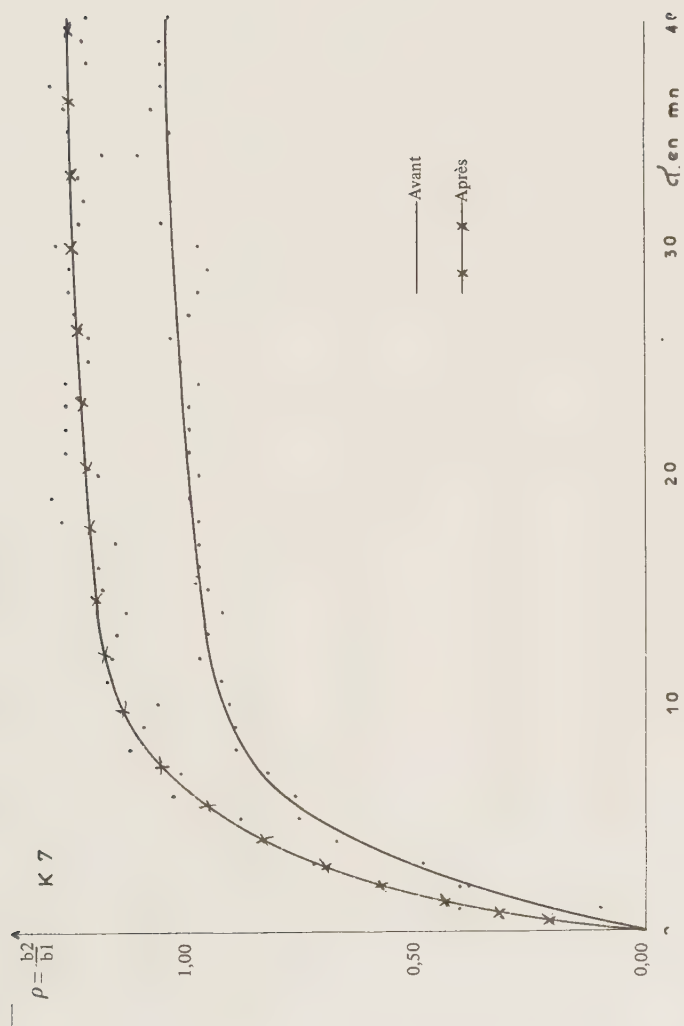
t en mn	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	18,5	3,5	0,19	19,5	3,0	0,15
1	20,0	7,0	0,35	17,5	4,5	0,26
2	20,0	8,5	0,43	14,5	10,5	0,72
3	19,5	10,0	0,51	18,0	13,5	0,75
4	18,5	12,5	0,68	16,0	13,5	0,84
5	18,0	15,0	0,83	14,5	14,0	0,97
6	16,5	12,5	0,76	15,5	16,0	1,03
7	15,5	14,5	0,94	15,0	15,0	1,00
8	16,0	14,5	0,91	13,5	14,5	1,07
9	17,0	16,0	0,94	14,0	18,0	1,29
10	17,0	16,5	0,97	14,5	18,0	1,24
11	15,5	15,0	0,97	15,0	18,0	1,20
12	16,5	18,5	1,12	13,0	17,0	1,31
13	16,0	17,0	1,06	14,5	18,5	1,28
14	17,0	18,5	1,09	15,0	20,0	1,33
15	15,0	15,5	1,03	16,0	20,0	1,25
16	16,0	16,5	1,03	14,0	19,5	1,39
17	17,0	18,0	1,06	11,5	17,5	1,52
18	15,5	17,5	1,13	14,5	19,5	1,34
19	17,5	19,0	1,09	13,0	18,5	1,42
20	17,5	18,5	1,06	15,0	20,5	1,37
21	18,0	19,5	1,08	13,0	20,5	1,58
22	16,0	19,0	1,19	16,0	21,5	1,34
23	17,5	18,5	1,06	13,5	21,0	1,56
24	17,5	19,5	1,11	12,5	21,5	1,72
25	16,0	19,0	1,19	16,0	22,0	1,38
26	16,5	19,5	1,18	15,5	20,5	1,32
27	17,5	19,5	1,11	17,5	22,0	1,26
28	18,0	20,5	1,14	16,5	22,5	1,36
29	17,0	19,5	1,15	13,5	20,0	1,48
30	16,0	19,5	1,22	18,0	23,5	1,31
31	16,5	19,0	1,15	16,0	23,0	1,44
32	18,5	21,0	1,14	12,5	21,0	1,68
33	16,5	21,0	1,27	15,5	21,5	1,39
34	17,0	20,0	1,18	14,5	23,0	1,59
35				17,5	23,5	1,34
36	15,5	21,0	1,35	15,5	22,0	1,42
37	16,5	22,0	1,33	15,0	20,5	1,37
38	16,0	21,0	1,31	16,0	22,0	1,38
39	15,5	21,5	1,39	15,0	22,0	1,47
40				16,0	22,5	1,41



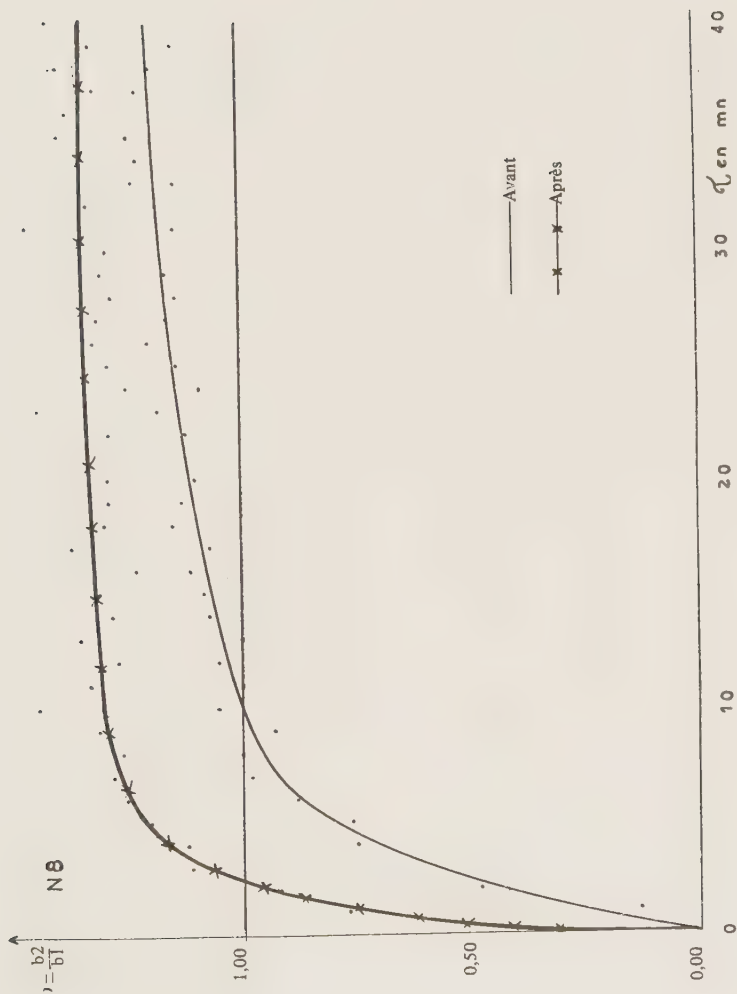
t en mn	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	13,0	4,5	0,35	21,0	8,0	0,38
1	15,0	6,0	0,40	22,5	11,0	0,49
2	15,0	10,0	0,67	22,5	15,5	0,76
3	18,0	11,0	0,61	20,0	16,0	0,80
4	25,0	21,5	0,86	23,0	20,0	0,87
5	21,5	19,0	0,88			
6	28,0	25,5	0,91			
7	22,0	20,0	0,91	19,5	22,5	1,15
8	20,0	18,5	0,93	22,0	26,5	1,20
9	23,0	22,0	0,96	20,0	33,5	1,68
10	22,5	23,5	1,04	20,5	26,5	1,29
11	18,5	18,5	1,00	20,0	24,5	1,23
12	23,0	22,5	0,98	22,5	27,0	1,20
13	22,5	25,0	1,11	23,0	29,0	1,26
14	22,5	23,0	1,02	19,0	26,5	1,39
15	20,5	23,0	1,12	22,5	28,0	1,24
16	23,5	25,0	1,06	20,0	28,0	1,40
17	24,0	24,5	1,02	21,0	27,5	1,31
18	21,5	22,0	1,02	21,5	32,5	1,51
19	23,0	25,5	1,11	23,5	30,0	1,28
20	23,5	25,5	1,09	20,0	27,0	1,35
21	27,5	28,0	1,02	21,0	29,5	1,40
22	26,0	25,5	0,98	25,0	33,5	1,34
23	23,0	24,5	1,07	23,0	35,0	1,52
24	24,0	25,5	1,06	23,5	33,5	1,43
25	25,0	26,5	1,06	24,0	30,0	1,25
26	21,0	25,5	1,21	25,0	33,0	1,32
27	21,0	24,0	1,14	22,0	32,5	1,48
28	26,0	29,0	1,12	21,5	32,5	1,51
29	24,0	24,5	1,02	23,5	31,5	1,34
30	24,0	27,5	1,15	25,0	35,5	1,42
31	24,5	26,0	1,06	24,0	33,0	1,38
32	28,5	30,0	1,05	27,5	32,5	1,18
33	23,5	28,0	1,19	23,0	33,0	1,43
34	24,0	27,5	1,15	26,5	36,0	1,36
35	23,0	26,5	1,15			
36	24,5	28,0	1,14	26,5	36,5	1,38
37	28,0	29,0	1,04	23,0	34,5	1,50
38	24,5	28,0	1,14			
39	26,0	29,5	1,13	25,5	34,5	1,35
40	25,5	27,0	1,06	23,0	33,0	1,43



t en mn	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	25,5	2,0	0,08	19,5	3,0	0,15
1	25,5	2,5	0,10	22,0	9,0	0,41
2	25,5	10,0	0,39	23,0	9,5	0,41
3	25,0	12,5	0,49	22,5	16,5	0,73
4	25,0	17,0	0,68	22,0	18,5	0,84
5	24,5	18,5	0,76	22,0	19,5	0,89
6	24,0	18,5	0,77	19,5	20,0	1,03
7	23,0	19,0	0,83	21,5	22,0	1,02
8	24,5	22,0	0,90	20,0	22,5	1,13
9	24,5	22,0	0,90	21,0	23,0	1,10
10	23,0	21,0	0,91	22,5	24,0	1,07
11	22,5	21,0	0,93	19,5	23,0	1,18
12	23,0	22,5	0,98	20,5	24,0	1,17
13	24,0	23,0	0,96	22,5	26,0	1,16
14	23,0	21,5	0,93	21,0	24,0	1,14
15	24,5	23,5	0,96	21,0	25,0	1,19
16	23,5	23,0	0,98	20,0	24,0	1,20
17	23,0	22,5	0,98	21,5	25,0	1,16
18	23,0	22,5	0,98	20,0	25,5	1,28
19	24,0	24,0	1,00	20,0	26,0	1,30
20	22,5	22,0	0,98	22,0	26,5	1,20
21	23,0	23,0	1,00	20,5	26,0	1,27
22	23,5	23,5	1,00	20,5	26,0	1,27
23	24,5	24,5	1,00	20,5	26,0	1,27
24	24,0	23,5	0,98	22,0	28,0	1,27
25	22,5	23,0	1,02	23,0	28,0	1,22
26	23,0	24,0	1,04	23,0	28,0	1,22
27	23,5	23,5	1,00	22,0	27,5	1,25
28	24,5	24,0	0,98	21,5	27,0	1,26
29	25,0	24,0	0,96	21,5	27,0	1,26
30	24,0	23,5	0,98	21,0	27,0	1,29
31	24,0	25,5	1,06	22,5	28,0	1,24
32	23,0	24,0	1,04	23,5	29,0	1,23
33				23,0	28,5	1,24
34	23,5	26,0	1,11	23,5	28,0	1,19
35	24,0	25,0	1,04	23,0	29,0	1,26
36	24,5	26,5	1,08	22,5	28,5	1,27
37	25,5	27,0	1,06	22,0	28,5	1,30
38	25,0	26,5	1,06	22,5	27,5	1,22
39	24,0	25,5	1,06	24,0	29,5	1,23
40	24,0	25,0	1,04	24,5	30,0	1,22

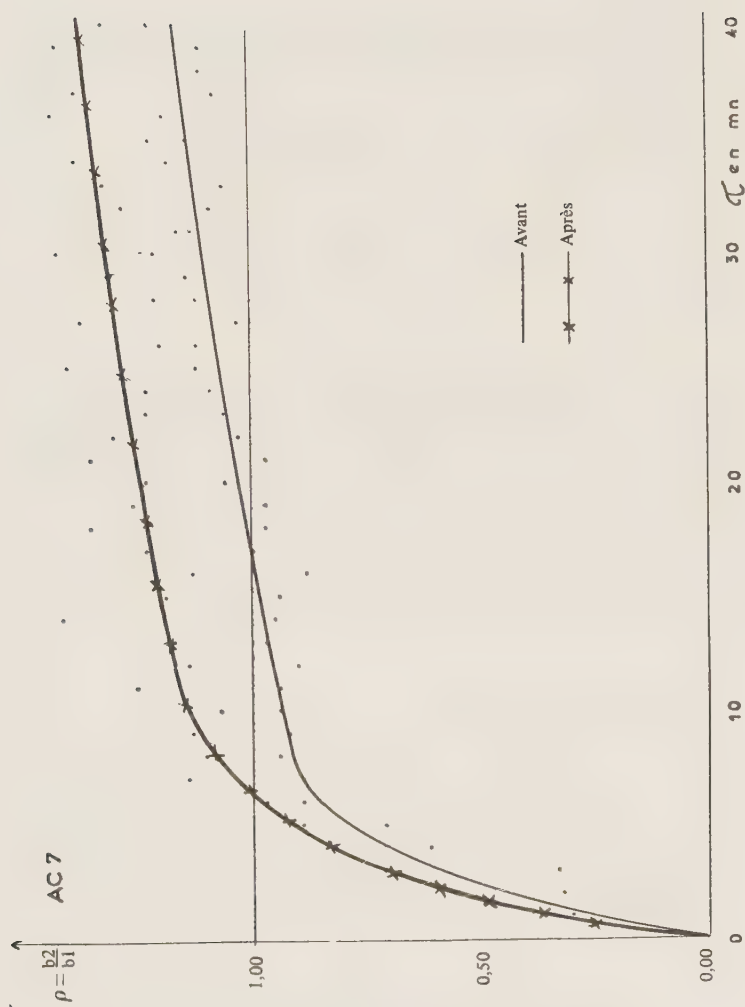


t en mn	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	24,5	4,5	0,18	19,5	3,5	0,18
1	22,5	3,0	0,13	22,0	17,0	0,77
2	23,0	11,0	0,48	24,0	22,0	0,92
3	24,0	14,0	0,58	23,5	26,0	1,11
4	22,0	16,5	0,75	25,0	28,0	1,12
5	21,0	16,0	0,76	24,5	29,5	1,20
6	21,5	19,0	0,88	25,5	32,0	1,25
7	20,5	20,0	0,98	23,0	29,5	1,28
8	18,0	18,0	1,00	25,0	31,5	1,26
9	20,0	18,5	0,93	24,0	31,5	1,31
10	20,0	21,0	1,05	24,0	34,5	1,44
11	21,0	21,0	1,00	26,0	34,5	1,33
12	19,5	20,5	1,05	27,5	35,0	1,27
13	19,5	19,5	1,00	27,0	36,5	1,35
14	20,5	22,0	1,07	28,5	36,5	1,28
15	19,0	20,5	1,08	27,5	36,0	1,31
16	19,0	21,0	1,11	28,0	34,5	1,23
17	20,5	22,0	1,07	26,0	35,5	1,37
18	19,5	22,5	1,15	28,5	37,0	1,30
19	19,0	21,5	1,13	28,0	36,0	1,29
20	20,0	22,0	1,10	29,5	38,0	1,29
21	21,0	23,5	1,12			
22	20,5	23,0	1,12	29,0	37,5	1,29
23	22,0	26,0	1,18	26,0	37,5	1,44
24	21,5	23,5	1,09	28,0	35,0	1,25
25	21,0	24,0	1,14	28,0	36,0	1,29
26	20,5	24,5	1,20	28,0	37,0	1,32
27	21,5	25,0	1,16	29,0	38,0	1,31
28	21,0	24,0	1,14	29,0	37,0	1,28
29	22,0	25,5	1,16	28,5	37,0	1,30
30				28,0	36,0	1,29
31	21,0	24,0	1,14	26,0	38,0	1,46
32	22,5	26,5	1,18	30,0	40,0	1,33
33	22,0	25,0	1,14	31,0	38,0	1,23
34	20,5	25,0	1,22			
35	22,5	28,0	1,24	28,0	39,0	1,39
36	20,5	28,0	1,37			
37	20,5	25,0	1,22	29,0	38,0	1,31
38	24,0	28,5	1,19	27,0	37,5	1,39
39	21,0	24,0	1,14	28,0	37,0	1,32
40	22,0	31,0	1,41	29,5	39,5	1,34



FAUVE AC7 Poids : 3,4 kg

t en mm	A V A N T			A P R E S		
	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$	bl en ua	b2 en ua	$\rho = b2/b1$
0	15,5	3,0	0,19	15,0	2,5	0,17
1	20,0	6,0	0,30	17,5	6,0	0,34
2	19,0	6,0	0,32	17,0	9,5	0,56
3	18,0	6,0	0,33	15,5	11,0	0,71
4	18,0	11,0	0,61	14,0	11,5	0,82
5	17,5	12,5	0,71	14,0	12,5	0,89
6	18,0	16,0	0,89	14,5	14,0	0,97
7	19,0	17,0	0,89	14,0	16,0	1,14
8	18,0	17,0	0,94	14,5	16,0	1,10
9	19,5	18,0	0,92	11,5	13,0	1,13
10	16,5	15,5	0,94	14,0	15,0	1,07
11	18,0	17,0	0,94	12,0	15,0	1,25
12	15,5	14,0	0,90	14,0	16,0	1,14
13	17,5	17,0	0,97	15,0	17,5	1,17
14	18,5	17,5	0,95	11,0	15,5	1,41
15	17,5	16,5	0,94	13,0	15,5	1,19
16	16,0	14,0	0,88	12,0	13,5	1,13
17	17,0	17,0	1,00	13,0	16,0	1,23
18	18,0	17,5	0,97	13,0	17,5	1,35
19	19,0	18,5	0,97	13,5	17,0	1,26
20	18,0	19,0	1,06	13,0	16,0	1,23
21	18,0	17,5	0,97	13,0	17,5	1,35
22	17,0	17,5	1,03	11,5	15,0	1,30
23	17,0	18,0	1,06	13,0	16,0	1,23
24	17,0	18,5	1,09	15,0	18,5	1,23
25	17,0	19,0	1,12	12,5	17,5	1,40
26	16,5	18,5	1,12	15,0	18,0	1,20
27	17,5	18,0	1,03	13,5	18,5	1,37
28	17,0	19,0	1,12	14,0	17,0	1,21
29	18,5	21,0	1,14	13,0	17,0	1,31
30	19,0	23,0	1,21	13,0	18,5	1,42
31	16,0	18,0	1,13	15,5	18,0	1,16
32	16,0	17,5	1,09	20,0	25,5	1,28
33	17,0	18,0	1,06	14,0	18,5	1,32
34	17,0	20,0	1,18	14,5	20,0	1,38
35	18,5	21,0	1,14	16,0	19,5	1,22
36	18,0	21,5	1,19	14,0	20,0	1,43
37	18,0	19,5	1,08	13,0	18,0	1,38
38	17,5	19,5	1,11	14,0	19,0	1,36
39	19,0	21,0	1,11	13,0	18,5	1,42
40	16,0	19,5	1,22	14,0	18,5	1,32



b) exploitation des tracés :

Nous avons calculé le pourcentage moyen de la variation relative du point α en étudiant les variations d'abscisse temporelle du point α avant et après injection d'anthocyanosides selon la méthode du « t » de STUDDENT : ce pourcentage de variation est de 45 %. Il montre l'efficacité du produit utilisé quant au déplacement du point α vers les temps courts et par conséquent la favorisation de la régénération du pourpre rétinien.

Une deuxième expérimentation fut entreprise sur un lot de 10 « fauves de Bourgogne ». Le produit testé fut administré, en solution à 80 g/litre, par voie intra-veineuse, à raison de 1 cm³ par kilogramme de poids. Les résultats diffèrent peu de la première série expérimentale : le point α plus précoce, l'est en moyenne de 42 % de sa valeur initiale.

4 - CONCLUSIONS :

Ces résultats sont donc en parfait accord avec les travaux princeps publiés en 1964 par ALFIERI et SOLE (1) ainsi que les études objectives pratiquées deux ans plus tard sur l'homme par les mêmes auteurs (8).

Les travaux effectués sur l'homme diffèrent en quelques points de ceux pratiqués sur l'animal :

- examen pratiqué sur des patients jeunes , vigiles, à jeun, dilatés au mydriaticum et répartis en deux groupes A et B.

- par la méthode du double insu un groupe absorbe 1 gramme d'anthocyanosides, l'autre groupe des comprimés placebos ; l'absorption était faite par voie oro-perlinguale afin de favoriser au maximum le passage dans la circulation générale.

- adaptoélectrorétinogramme avec stimulation en lumière rouge pratiqué :

- * avant la prise du produit
- * puis 1 heure après
- * puis 3 heures plus tard.

Les conclusions montrent une apparition plus précoce du point α , de façon statistiquement significative chez les sujets ayant absorbé des anthocyanosides.

III - MECANISME DE L'ACTION DES ANTHOCYANOSIDES

Les résultats obtenus par l'expérimentation tant psycho-physiologique qu'électro-physiologique montrent que les anthocyanosides favorisent l'adaptation à l'obscurité.

Avant d'envisager les différentes hypothèses quant aux mécanismes d'action, nous rappellerons brièvement les processus chimiques de la régénération du pourpre rétinien.

Le pourpre rétinien ou rhodopsine contenu dans les bâtonnets a été isolé chimiquement par KUHNE (28) en 1878 et son rôle mis en évidence deux ans plus tôt par BOLL (15) dans les bâtonnets de grenouille. Il est admis grâce aux travaux de MAWAS (30) que la répartition du pigment visuel au niveau de l'article externe du bâtonnet est disposée comme tel :

- pour une faible part au niveau de la paroi externe du bâtonnet
- pour une plus grande partie à l'intérieur des disques de l'article externe et au niveau des parois séparant les disques.

La constitution des disques a été précisée au microscope électronique par L. MISSOTEN (31) et Van ITTERBECK.

Au point de vue chimique, la molécule de pourpre rétinien est constituée par l'union d'un caroténoïde (rétinène) et d'un support protidique spécifique l'opsine.

MORTON (34) a pu, par oxydation ménagée, séparer cette opsine du rétinène qui est alors identifiée à l'axerophthol ou aldéhyde de la vitamine A (rétinol). L'union entre ces deux composés se faisant lorsque le groupement prosthétique contient des radicaux SH.

Le métabolisme de la rhodopsine comprend deux phases : une phase de dégradation et une phase de reconstitution, l'ensemble constituant le cycle de WALD (45).

1) La décomposition du pourpre rétinien : on admet actuellement que les photons n'agissent que sur les molécules de pourpre situées à la partie externe de l'article externe du bâtonnet, tandis que les molécules plus internes, par un mouvement centrifuge gagnent peu à peu la surface au niveau de laquelle elles peuvent être excitées. Il existerait donc un pourpre « immédiatement utilisable » et un pourpre de « réserve » (DARTNALL, (19)).

Sous l'effet d'une lumière intense, la rhodopsine se décompose en opsine et en tout-trans Retinal (rétinène I), ce rétinène I pouvant donner le tout-trans Retinol (vitamine A).

En fait ces deux stades comprennent chacun plusieurs réactions intermédiaires.

Le premier échelon est constitué par la transformation sous l'influence de la lumière de la rhodopsine contenant du rétinène dans sa variété « 11 cis » en lumi-rhodopsine qui par réaction purement thermique donne la meta-rhodopsine.

L'hydrolyse de la méta-rhodopsine aboutit à une opsine et au rétinène tout-trans.

Notons que ce premier échelon est réversible en cas d'une illumination relativement faible. Mais dans le cas d'une lumière intense, le rétinène se transforme en tout-trans-rétinol par action enzymatique et oxydative : c'est la forme circulante de la vitamine A.

2) La seconde partie du cycle de WALD est constituée par la régénération du pourpre rétinien.

Cette régénération ne peut se faire qu'à partir du 11 cis rétinol, or nous venons de voir que le stade ultime de la décomposition du pourpre est le tout-trans rétinol. En fait WALD pense que la régénération du pourpre se fait de deux façons :

- d'une part à partir de « tout trans rétinol » isomérisé en 11 cis rétinol par une isomérase provenant de l'épithélium pigmentaire.
- d'autre part à partir de nouvelles molécules de vitamine A ou plutôt de 11 cis vitamine A fourni par l'épithélium pigmentaire.

Certains auteurs doutent de l'existence de ces diverses étapes dans la rétine humaine. En fait RUSHTON (38) en 1956 vérifie les phénomènes observés *in vitro* en mesurant grâce à un rhodopsinomètre la lumière absorbée, celle-ci étant égale à la différence entre la lumière pénétrant dans l'oeil et celle rétro-diffusée par l'oeil. Or la lumière absorbée dépend de l'état chimique dans lequel se trouve le photopigment au moment de l'expérience : on peut suivre l'évolution des réactions photochimiques.

Ces rappels étant faits, envisageons schématiquement les mécanismes que l'on peut invoquer pour expliquer l'action des anthocyanosides sur la vision nocturne et cela tant pour la modification du point α adaptométrique et adaptoélectrorétinographique que pour l'abaissement du seuil lumineux absolu.

A - POINT α .

L'hypothèse la plus simple, permettant d'expliquer le déplacement du point α vers les temps courts, est de supposer une augmentation de la cinétique de régénération du pourpre rétinien. Cette cinétique a été effectivement étudiée chez l'animal par TRONCHE et Coll. (42).

Ces auteurs ont montré d'abord sur des yeux de bovidés et de moutons fraîchement énucléés puis exposés à la lumière d'une source lumineuse de 100 watts pendant 5 minutes qu'il est impossible d'extraire de la rhodopsine : le blanchiment est complet. Si l'oeil énucléé et ébloui comme précédemment est de nouveau obscuré pendant trente minutes une quantité de rhodopsine égale à

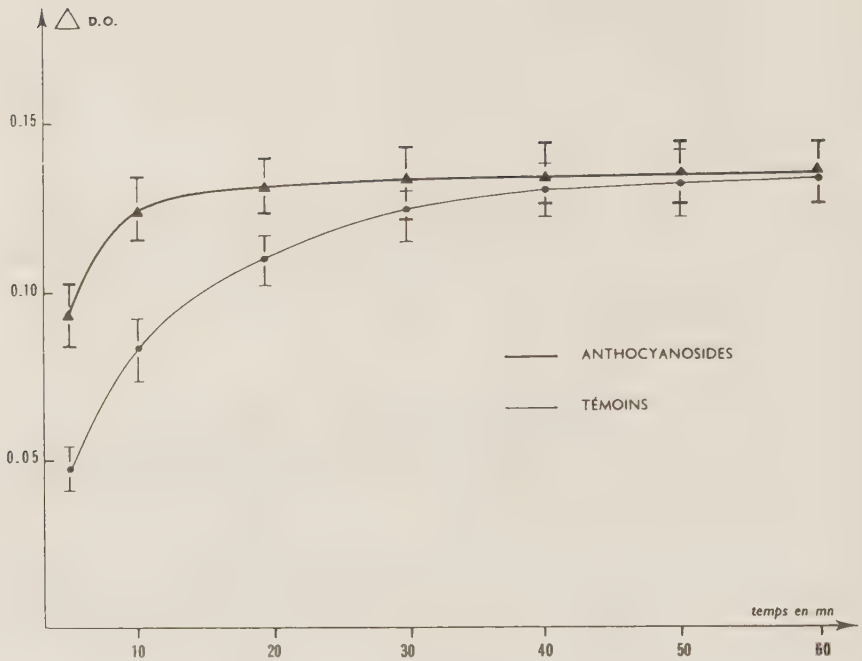
environ la moitié de celle obtenue par une obscuration d'une heure peut être extraite. (L'extraction de la rhodopsine se fait à l'aide d'une solution de digitonine et le complexe digitonine - rhodopsine est contrôlé au spectrophotomètre).

Des expériences sur le lapin ont été réalisées de la même façon (TRONCHE et Coll., 43), la quantité , plus faible de rhodopsine pouvant être vérifiée grâce à une microméthode.

Les conclusions sont les suivantes :

- un éblouissement de 5 à 8 minutes est nécessaire à la destruction totale du pourpre rétinien.
- pendant la durée des manipulations une partie de la rhodopsine blanchie est déjà régénérée et cette régénération se poursuit durant trente minutes de façon importante puis plus lentement jusqu'à la soixantième minute où un plateau est atteint.

Ces auteurs ont repris les mêmes expériences sur des animaux divisés en deux lots dont l'un était soumis à une injection intra-veineuse de glycosides d'anthocyanes à raison de 160 mg/kg de poids corporel immédiatement avant le début de l'expérimentation. Ils constatent une facilitation de la régénération du pourpre rétinien au début de la période d'obscuration chez les animaux soumis à l'injection d'anthocyanosides.



Courbe TRONCHE 1968

Le mécanisme qu'ils évoquent n'est qu'une hypothèse : « nous nous contenterons d'évoquer l'hypothèse d'un effet de ces substances sur la rétinène isomérase qui transforme le rétinène tout-trans en isomère 11 *cis* nécessaire à la régénération de la rhodopsine ».

Il faut néanmoins signaler que des auteurs japonais travaillant sur des grenouilles (23, 29, 32) ont fait une restriction quant à l'action des anthocyanosides sur la régénération du pourpre rétinien. En effet, ils ne constatent

une action favorable que dans les cas où la rétine des animaux utilisés est mise en présence, après énucléation, d'une solution d'anthocyanosides. Les expérimentations obtenues par injection d'anthocyanosides *in vivo* se révèlent négatives

Des travaux récents portant sur l'histo-enzymologie rétinienne ont malgré tout confirmé l'action des anthocyanosides aussi bien *in vivo*, qu'*in vitro* :

- Les recherches de WEGMANN et Coll. (46) aboutissent à la conclusion suivante : « les anthocyanosides augmentent sensiblement les activités enzymatiques du métabolisme des glucides et comparativement assez peu celles des systèmes respiratoires - L'effet est donc celui semble-t-il d'un économiseur du métabolisme glucidique et moins celui d'un stimulateur de la respiration aérobie ».

- Ces constatations ont été vérifiées par des techniques biochimiques, tant *in vivo* chez le lapin, qu'*in vitro* chez le porc, par CLUZEL et Coll. (18) qui notent au niveau rétinien une élévation marquée des enzymes du métabolisme glucidique.

B - SEUIL LUMINEUX ABSOLU.

Les théories histoenzymatiques précédentes ne peuvent suffire à expliquer l'abaissement du seuil lumineux absolu.

En effet, ce seuil étant obtenu par l'impact d'un ou deux photons au niveau du photo-récepteur, il n'est pas pensable d'obtenir une réponse avec une excitation inférieure au photon.

De plus les expérimentations de divers auteurs (WALD, HAGINS et RUSHTON) ont montré que la quantité de rhodopsine présente dans les bâtonnets est très supérieure aux quantités nécessaires. Chez le rat porteur de dystrophie rétinienne héréditaire avec E.R.G. d'héméralope, DOWLING et SIDMAN ont trouvé une quantité anormale de rhodopsine.

Il semble bien que l'amélioration du seuil lumineux absolu ne soit pas en relation avec une augmentation de la quantité de rhodopsine. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène.

La première hypothèse s'appuie sur la théorie de BARLOW qui explique l'amélioration du seuil lumineux par une diminution du bruit de fond intrinsèque des récepteurs pendant l'adaptation. GLORIA pense, quant à lui, qu'il existe un système d'amplification transformant le bâtonnet en photomultiplicateur biochimique. Le système d'amplification serait soit de nature biochimique (pour WALD) soit agirait par photoconduction (GLORIA) (21) Cet auteur explique alors l'action des anthocyanosides par une interférence de ces médicaments sur la chaîne d'amplification.

L'hypothèse la plus intéressante reste celle d'ALFIERI et SOLÉ (10) : ces auteurs ont pensé que s'il n'était pas possible de considérer l'action d'une excitation lumineuse plus faible qu'un photon, seule une meilleure utilisation de l'énergie lumineuse arrivant sur la rétine pouvait être en cause pour améliorer le seuil lumineux absolu : utilisation des radiations de longueur d'onde située en dehors du spectre visible et en particulier des radiations ultra-violettes entre 3 200 et 4 000 Å . si elles sont rendues

efficaces par transformation en radiation de longueur d'onde plus grande par effet photoélectrique d'une substance fluorescente apportée au niveau rétinien. La possibilité d'un tel mécanisme a été contrôlée (10) en enregistrant l'adaptoélectrorétinogramme en photostimulus ultra-violet. Le tracé reste éteint chez le sujet normal, mais si une substance susceptible de transformer cette stimulation ultra-violette en stimulation efficace par effet photoélectrique, telle la fluoresceïne, est injectée par voie intra-veineuse (et se trouve donc au niveau de la rétine) alors l'adaptoélectrorétinogramme peut être enregistré et présente la morphologie d'une réponse à une photostimulation bleue.

La même expérimentation a donc été pratiquée en remplaçant l'injection de fluoresceïne par la prise d'anthocyanosides : des résultats identiques ont été obtenus.

Ces auteurs concluent donc en reconnaissant un mécanisme physique à l'action des anthocyanosides sur le seuil lumineux absolu.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé les travaux obtenus par différentes méthodes subjectives d'étude de la vision nocturne avant et après anthocyanosides, nous avons exposé les résultats d'une expérimentation purement objective effectuée chez l'animal par la technique de l'adapto-électrorétinographie.

L'amélioration de l'adaptation à l'obscurité, prouvée par la précocité plus grande du point alpha adapto-électrorétinographique après anthocyanosides, est indiscutable.

D'autre part cette action des anthocyanosides sur la vision nocturne a été également retrouvée :

- au point de vue biochimique par une facilitation de la régénération du pourpre rétinien au début de la période d'obscurisation.

- au point de vue histoenzymatique par une augmentation des activités enzymatiques du métabolisme des glucides.

Quels sont les mécanismes à invoquer pour expliquer leur action ?

- il semble que le mécanisme histoenzymatique peut être retenu pour expliquer les modifications temporelles du point α , son déplacement vers les temps courts peut en effet vraisemblablement traduire une augmentation de la cinétique de régénération du pourpre rétinien.

- par contre l'abaissement du seuil lumineux absolu implique nécessairement un mécanisme physique : accroissement du rendement lumineux du flux photonique incident par conversion photo-électrique des radiations ultra violettes inefficaces en radiations visibles de longueur d'onde plus grande, grâce à la fluorescence des anthocyanosides au niveau rétinien.

Vu le Président de Thèse

G. OFFRET

Vu, le Doyen de la Faculté

Vu et Permis d'Imprimer

P. MILLIEZ

Le Recteur de l'Académie
de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-
- 1 - ALFIERI (R.) SOLE (P.) - Influence des anthocyanosides administrés par voie parentérale sur l'adaptorélectrorétinogramme du lapin.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1964, 158, 2338-2341.
 - 2 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinographie dynamique en lumière blanche chez le lapin sous anesthésie générale.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 1964, 158, 2072-2077.
 - 3 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinogramme chez l'homme , problème de l'onde b- de Monnier
C.C. Ac. Sc. (Paris), 1964, 258, 5253-5256.
 - 4 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinogramme chez l'homme , électrogénèse de l'onde b- de Monnier.
C.R. Soc. Biol. 1964, 158, 1513-1516.
 - 5 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinogramme chez l'homme : organicité des ondes e ou potentiels oscillatoires ; leur rapport avec le système photopique.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1965, 159, 1554 - 1560.
 - 6 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinogramme chez l'homme : ondes b- de Monnier et paralysie faciale.
C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 1980-1984.

- 7 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Electrorétinogramme chez l'homme : ondes e et vision des couleurs.
C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 2362-2363.
- 8 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Influence des anthocyanosides administrés par voie oro-perlinguale sur l'adapto-electrorétinogramme (AERG) en lumière rouge chez l'homme.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1966, 160, 1590-1593.
- 9 - ALFIERI (R.), SOLE (P.) - Influence de la durée de l'éblouissement préalable sur la position du point alpha-electrorétinographique chez le lapin.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1967, 161, 1992 - 1994.
- 10 - ALFIERI (R.), SOLE (P.), ROUHER (F.) - Action et mécanisme des anthocyanosides dans la vision nocturne. (Symposium international « Paroi vasculaire et Flavonoïdes », Paris, 27 juin 1969).
Vie Méd., suppl., décembre 1969, 5-7.
- 11 - AMBROSE (A.M.), DE EDS (F.) - Pharmacol., 1947, 90, 359.
- 12 - AUERBACH (E.), BURIAN (H.M.) - Studies on the photopic scotopic relationships in the human electroretinogram.
Amer. J. Ophthal., 1955, 40, 5, II, 42-60,
- 13 - BELLEOUD (L.), BOYER (Y.), LELUAN (D.) - Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne des contrôleurs d'approche d'aérodrome. Communication Société Française de Physiologie et de Médecine Aéronautique et Cosmonautique, 17 juin 1966.
- 14 - BELLEOUD (L.), BOYER (Y.), LELUAN (D.) - Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne du personnel navigant. Communication à la Société Française de Physiologie et de Médecine aéronautique et cosmonautique, 19 mai. 1967.

- 15 - BOLL (F.), - Zur Anatomie und Physiologie der Retina.
Mor. press. Akad. Wiss, Berlin, 1876, 783-787.
- 16 - BRINDLEY (G.S.) - Physiology of the retina and the visual pathway.
Ed. Arnold, Publ., Lond., 1960, 298 pp.
- 17 - BUFFLER - Action des anthocyanosides en scotopométrie, mémoire ophtalmologie 1967. Fac. Médecine Paris.
- 17 bis - BUFFLER - Etude de l'action des Anthocyanosides (Difrarel 100) par la Scotopométrie dans un centre de sélection.
Revue du corps de santé des Armées - (A paraître).
- 18 - CLUZEL (C.), BASTIDE (P.), WEGMAN (R.), TRONCHE (P) - Activités enzymatiques de la rétine et anthocyanosides extraits de *Vaccinium Myrtillus*.
Biochim. Pharmacol. 1970, 19, 2295-2302.
- 19 - DARTNALL (H.J.A.) - The visual pigments. London Methuen a Co., Publ., 1957, 216 pp.
- 20 - DEMURE (G.) - Etude expérimentale et clinique d'un nouveau facteur vitaminique P : les Anthocyanosides.
Thèse Médecine Clermont-Ferrand 1964.
- 21 - GLORIA (E.), PERLIA (A.) - Effetto degli antocianosidi sulla soglia visua assoluta.
Ann. Ottal., 1966, 92, 595-607.
- 22 - GRANIT (R.) - Receptors and sensory perception.
Yale University Press. Publ., 1955, 369 pp.
- 23 - HANO (K.), M.D. - Effect of Anthocyanosides on regeneration of Visual Purple, 1966 Com. Pers.
- 24 - JAYLE (G.E.), BOYER (R.), CAMO (L.) - L'électrorétinographie dynamique en ophtalmologie.
Masson et Cie Edit., Paris, 1959, 161 pp.

- 25 - JAYLE (G.E.), AUBERT (L.) - Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mésopique du sujet normal. *Thérapie*, 1964, 19, 171-185.
- 26 - JAYLE (G.E.), AUBRY (M.), GAVINI (M.), BRACCINI (G.) ; DE LA BAUME (C.) - Etude concernant l'action sur la vision nocturne des anthocyanosides extraits de *Vaccinium Myrtillus*. *Ann. Oculist.*, Paris, 1965, 198, 556-562.
- 27 - JAYLE (G.E.), AUBERT (L.), VOLA (J.) - Périmétrie qualitative et check-up périmétrique. L'explorateur universel du sens lumineux de Jayle et Blet. « *Revue Chibret* » 1960, n° 35 bis, 1- 26.
- 28 - KUHNE (W.) - Ueber den Sehpurpur. *Untersuchungen physiol. Inst. Univ. Heidelberg*, 1878, (1), 15-103.
- 29 - MATSUSHITA (K.), M.D. - Effect of Anthocyanosides and Anthocyanosides plus β Carotène on regeneration of visual Purple, 1966, Com, Pers.
- 30 - MAWAS (J.), - La cyto-architectonie rétinienne *Bull. Mém. Soc. franç. Ophtal.*, 1960, 73, 107-119.
- 31 - MISSOTEN (L.) - The ultrastructure of the human retina.
Edit. Arscia S.A., Bruxelles, 1965, 184 pp.
- 32 - MIZUNO (K.), M.D. - Effect of Anthocyanosides of visual Purple Regeneration and on experimentally induced retinitis pigmentosa 1966, Com. Pers. 1966
- 33 - MORISUE (T.) et Coll. - Clinical uses of anthocyanosides in retinitis pigmentosa : Com. Pers. 1966.
- 34 - MORTON (R.A.), PITT (G.A.J.) - Studies on rhodopsin 9. pH and the hydrolysis of indicator yellow. *Biochem. J.*, 1955, 59, 128-134.
- 35 - NOELL., DANIS - The origin of the electroretinogram. *Amer. J. Ophthal.*, 1954, 38, 1, II, 78-93.

- 36 - OTTOSON (D.), SVAETICHIN (G.) - Electrophysiological investigations of the frog retina.
Gold Spr. Harb. Symp. quart. Biol., 1952, 17,
165-173.
- 37 - ROUHER (F.), SOLE (P.) - Peut-on améliorer la vision nocturne des conducteurs automobiles.
Ann. Méd. Accidents et Trafic, 1965, 3-4, 53-54.
- 38 - RUHSTON (W.A.H.) - The difference spectrum and the photo-sensitivity of rhodopsin in the living human eye.
J. Physiol., Lond., 1956, 134, 11-29.
- 39 - SCIALDONE - L'azione delle antocianine sul senso luminoso. (Ricerche clinique al Nictometro di Comberg)
Ann. Ottal., 1966, 92, 43-51.
- 40 - SINZIG (H.) - Adaptometrische Prüfung von Pourpranyl Chibret -
Ophthalmologica, Basel, 1966, 152, 5, 422-428.
- 41 - SOLE (P.) - Electrorétinographie théorique.
Thèse Médecine 1965.
- 42 - TRONCHE (P.), KOMOR (J.), COUQUELET (J.) -
A propos de la régénération du pourpre rétinien dans l'oeil énucléé de bovidés.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1965, 159, 1564-1566.
- 43 - TRONCHE (P.), BASTIDE (P.), KOMOR (J.) - Sur la cinétique de régénération du pourpre rétinien dans l'oeil de lapin.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1965, 161, 1995-1996.
- 44 - VOLPI (V.), BERTONI (G.) - L'azione del « Pourpranyl » sulla sensibilità luminosa retinica del soggetto normale.
Ann. Ottal., 1964, 90, 492-498.
- 45 - WALD (G.), BROWN (P.K.) - Human rhodopsin.
Science, 1958, 127, 222-226.

- 46 - WEGMANN (R.), BASTIDE (P.), TRONCHE (P.),
MAEDA (K.), CLUZEL (C.) - Le rôle des anthocyano-
sides sur l'équipement enzymatique de la rétine à l'ob-
scurité et en lumière intense. Aspects qualificatifs et
quantitatifs. Etude in vivo et in vitro chez le lapin et
in vitro chez le porc. (Symposium international «Pa-
roi vasculaire et Flavonoïdes », Paris 27 juin 1969)
Vie Méd., suppl., décembre 1969, 130-135.
- 47 - WISLOCKI (G.B.), SIDMAN (R.L.) - Chemical mor-
phology of the retina.
Anat. Rec., 1952, 113, 540.
- 48 - YOKOHAMA (M.), KANEKO (N.), NAKAI (Y.) -
The oscillatory potential in the retina and the optic
nerve of rabbit.
Mie Med. J. janv. 1964, 13, n° 3, 109-122.
-

